

<https://helda.helsinki.fi>

Dysplastinen melanosyytti­luomi

Salava, Alexander

2010

Salava , A , Ranki , A & Saksela , O 2010 , ' Dysplastinen melanosyytti­luomi ' , Duodecim ,
Vuosikerta. 126 , 21171474 , Sivut 2492-2501 .

<http://hdl.handle.net/10138/328494>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Dysplastinen melanosyytti- luomi

Dysplastinen melanosyytti-
luomi on edelleen
laajoista tutkimuksista huolimatta ristiriitainen
löydös. Kliinisesti tulisi käyttää termiä atyyp-
pinen melanosyytti-
luomi, kun nimityksellä
dysplastinen melanosyytti-
luomi ilmaistaan his-
tologisia tunnusmerkkejä. Luomen yhteys me-
lanoomaan on monimutkainen. Histologiselta
kuvaltaan dysplastista melanosyytti-
luomea ei
aina voi erottaa melanoomasta kliinisen kuvan,
dermatoskopian tai edes molekyylibiologisten
tai geneettisten tutkimusten perusteella. Run-
sasluomisilla potilailla on tärkeää arvioida me-
lanooman kokonaisriski ja seurannan tarpeelli-
suus sekä motivoida omaseurantaan. Riskipoti-
laiden melanosyytti-
luomien kokonaismäärä on
suuri, ja heiltä löytyy runsaasti kliiniseltä kuval-
taan atyyppisiä tai histologisesti dysplastisia me-
lanosyytti-
luomia. Myös näiden potilaiden suku-
laiset tulee tutkia. Koska melanooma on yleisty-
mässä ja levinneen taudin hoitomahdollisuudet
vielä puuttuvat, korostuu riskipotilaiden seuran-
nan sekä melanooman varhaisen diagnosoinnin
ja kirurgisen poiston tärkeys.

Vuonna 1978 yhdysvaltalainen W. H. Clark Jr. tutkimusryhmineen kuvasi melanooman suurentuneen esiintyvyyden tietyissä runsasluomisissa suvuissa. Näiden havaintojen perusteella kehitettiin myöhemmin patogeneettinen malli, joka kuvaa melanooman kehittymistä dysplastisesta melanosyytti-
luomesta. Ristiriitaisista tutkimustuloksista huolimatta hypoteesi laajennettiin myöhemmin koske-
maan myös sporadisia melanoomatapauksia, ja kiistely tästä mallista on jatkunut tähän päi-
vään saakka (Ackermann 2003, Friedmann ym. 2009).

2492

Tutkimustuloksien vertaamista vaikeuttavat epäyhtenäiset nimitykset ja määritelmät. Atypia-termiä käytetään usein kliinisin perustein, kun taas nimityksellä dysplasia ilmaistaan tiettyjä histologisia tunnusmerkkejä. Valitettavasti termien käyttö on epäyhtenäistä, ja esimerkiksi nimitystä atypia käytetään histologisesti myös kuvaamaan dysplastisen melanosyytti-
luomen ja melanooman rajatapauksia (Barnhill ym. 2010, Elder 2010).

Dysplastisia melanosyytti-
luomia on aikai-
semmin pidetty melanooman esiasteina, ja
yhteys melanoomaan on todettu useassa tutki-
muksessa (Naeyaert ja Brochez 2003, Roesch ym. 2003). Koska melanosyytti-
luomen dysplasialle ei kuitenkaan ole pystytty mää-
rittämään mikro- tai makroskooppisesti yksiselitteisiä, tarkkoja ja toistettavia kriteerejä, aihe pysyy kiistanalaisena. Pääongelmana on se, ettei dysplastista melanosyytti-
luomea aina voida erottaa melanoomasta kliinisen kuvan, dermatoskopian tai edes molekyylibiologisten tai geneettisten tutkimusten perusteella (Annessi ym. 2001, Barnhill ym. 2010).

Epidemiologia

Histologisesti dysplastisten melanosyytti-
luomien esiintyvyys terveessä valkoihoisessa vä-
estössä on noin 5–10 % (Tucker ym. 2002, El-
der 2010). Geneettinen tausta osittain selittää
hyvänlaatuisten ja dysplastisten melanosyytti-
luomien määrän, johon ulkoisillakin tekijöil-
lä, kuten aurinkoaltistuksella, on vaikutusta
(Bataille ym. 1998). Samamunaisten kaksos-
ten melanosyytti-
luomien kokonaismäärä näyt-
tää olevan vahvasti riippuvainen genotyyppistä
(Roesch ym. 2003). Melanosyytti-
luomien
ja osittain atyyppisten melanosyytti-
luomien
määrän on todettu periytyvän autosomissa
vallitsevasti epätäydellisellä penetranssilla. On

TAULUKKO 1. Melanosyyttiluomien ja melanoomariskin epidemiologinen yhteys.

Kliininen löydös	Melanoomariski	Tutkimus
Melanosyyttiluomien kokonaismäärä yli 120	19-kertainen	Grob ym. 1990
Melanosyyttiluomien kokonaismäärä yli 50	14-kertainen	Garbe ym. 2010
Yli 10 atyyppistä melanosyyttiluomea	12-kertainen	Tucker 2009
Vähintään viisi yli 5 mm:n kokoista hyvänlaatuista melanosyyttiluomea	10-kertainen	Holly ym. 1987
Vähintään yksi atyyppinen melanosyyttiluomi	2-kertainen	Tucker ym. 2002

osoitettu, että jo yhden histologisesti dysplastisen tai kliinisesti atyyppisen melanosyyttiluomen löytyminen kaksinkertaistaa potilaan melanoomariskin ja yli kymmenen atyyppistä melanosyyttiluomea suurentaa melanoomariskin jopa 12-kertaiseksi (Tucker ym. 2002, Tucker 2009) (TAULUKKO 1).

Toisaalta melanoomariskin on todettu suurentuvan myös silloin, kun kliinisesti hyvänlaatuisten melanosyyttiluomien kokonaismäärä on suurentunut. Kokonaismäärän ollessa yli 120 melanoomariskin todettiin yhdessä laajassa aineistossa olevan 19-kertainen (Grob ym. 1990, MacKie ym. 2009). Toisessa aineistossa melanoomariski oli yli kymmenkertainen niillä potilailla, joilla oli ainakin viisi yli viiden millimetrin kokoista hyvänlaatuista melanosyyttiluomea (Holly ym. 1987). Nykyisin runsasluomisuuden rajana pidetään 50:tä melanosyyttiluomea. Tämä määrä on tutkimusten mukaan suurentanut melanoomariskin 14-kertaiseksi verrattuna normaali-ikäiseen (Garbe ym. 2010) (TAULUKKO 1). Myös melanosyyttiluomien paikan on todettu vaikuttavan melanoomariskiä. Epätyypillisillä alueilla, kuten jalkapohjissa, pakaroissa tai takaraivossa, esiintyvät melanosyyttiluomet suurentavat melanoomariskiä (Bataille ym. 1998). Joissakin tutkimuksissa varsinkin alaraajojen ja säärien melanosyyttiluomien kokonaismäärän on todettu korreloivan positiivisesti melanoomariskiä (Roesch ym. 2003). **TAULUKKOSSA 1** esitettyjen epidemiologisten tutkimusten tulokset vaihtelevat suuresti ja tulkintaa vaikeuttaa se, että melanoomariskiä on näissä tutkimuksissa verrattu ns. valkoihoiden normaali-ikäiseen. Yksittäisen potilaan absoluuttista melanooma-riskiä on riskikertomien perusteella vaikea arvioida.

Patogeneesi

Melanoomariskin, melanosyyttiluomien kokonaismäärän ja atyyppisten melanosyyttiluomien epidemiologisen yhteyden selittämiseksi on esitetty erilaisia teorioita. Melanooman patogeneesiä pidetään nykyään monitekijäisenä prosessina, joka perustuu suurelta osin kolmen mekanismin yhteisvaikutukseen (Kanzler ja Mraz-Gernhard 2001, Friedman ym. 2009): 1) Suurentunut melanosyyttiluomien määrä lisää pelkän solumääränsä takia melanosyyttien geneettisten mutaatioiden riskiä. 2) Geneettiseen taustaan liittyy melanosyyttien solujen polygeenisesti periytyvä taipumus proliferaatioon, mikä voi johtaa pahanlaatuisuuteen (melanoomia suvussa) tai hyvänlaatuisuuteen proliferaatioon (melanosyyttiluomien kokonaismäärän suurentuminen). 3) Aikaisempi, varsinkin lapsuusiässä, koettu voimakas altistus UV-säteilylle toimii virikkeenä melanosyyttien proliferaatiolle ja suurentaa melanosyyttiluomien kokonaismäärää aikuisiässä. Nämä mekanismit vaikuttavat sekä hyvänlaatuisten että dysplastisten melanosyyttiluomien kehittymiseen ja kokonaismäärään edustaen saman patogeneettisen prosessin kahta ilmenemismuotoa (Friedmann ym. 2009).

Teorialle dysplastisista melanosyyttiluomista melanooman esiasteina löytyy kirjallisuudessa paljon vastatuulta ja osittain myös kumoavia tutkimustuloksia. Eräässä laajassa tutkimuksessa ei todettu korrelaatiota melanooman ja dysplastisten melanosyyttiluomien paikan välillä (MacKie ym. 2009, Garbe ym. 2010). Tunnetusti suurin osa – yli kaksi kolmannesta melanoomasta kehittyy kliinisesti terveeseen ihoon ilman esiasteita tai yhteyttä



KUVA 1. Vasemmalla hyvänlaatuinen melanosyyttiluomi ja keskellä ja oikealla kliinisesti atyyppisiä melanosyyttiluomia.

melanosyyttiluomiin. Joissakin aineistoissa vain 10 % melanoomista ilmaantui melanosyyttiluomiin ja näistäkin suurin osa on kuullut hyvänlaatuisiin tai synnynnäisiin melanosyyttiluomiin (Roesch ym. 2003).

Oireet ja löydökset

Hyvänlaatuinen melanosyyttiluomi on kliinisesti alle viiden millimetrin läpimittainen, tarkkarajainen, vaaleanruskeasta tummanruskeaan hyperpigmentoitunut, symmetrinen läiskä (KUVA 1). Sporadisten, kliinisesti tyypillisten melanosyyttiluomien pigmentaatio on yleensä homogeeninen. Saman potilaan melanosyyttiluomien ulkonäkö on usein yhtenäinen ja kokonaismäärä alle 50. Melanosyyttiluomien kehitysdynamiikka on tyypillinen (Friedmann ym. 2009). Määrä on suurimmillaan varhaisessa aikuisiässä, jonka jälkeen regression myötä kehittyä dermaalisia melanosyyttiluomia ja lopulta seuraa fibroosi (involuutio).

Atyyppinen melanosyyttiluomi eroaa tästä kuvasta selvästi. Kyseessä on usein 6–12 millimetrin suuruinen, epäsymmetrinen, heterogeenisesti hyperpigmentoitunut läiskä, jossa on polysyklinen, epätarkkarajainen ja punoittava reuna. Joskus keskellä esiintyy myös papulainen komponentti (KUVA 1). Ne paikantuvat eri lailla kuin hyvänlaatuiset melanosyyttiluomet, ja varsinkin ns. dysplastisen luomioireyhtymän yhteydessä melanosyyttiluomia esiintyy myös auringolta suojatuilla ihoalueilla, esimerkiksi pakaroiden alueella, rinnoissa tai selässä (Naeyaert ja Brochez 2003). Kliinisesti atyyppisiä tai histologisesti

dysplastisia melanosyyttiluomia esiintyy valkoihoisessa väestössä usein myös sporadisesti, eri aineistoissa jopa 8–53 %:lla (Friedmann ym. 2009). Ne paikantuvat samoin kuin hyvänlaatuiset melanosyyttiluomet, joita voi kehittyä kaikkialle ihoon ja joskus harvoin myös limakalvoille.

Melanoomariskin arvioimiseksi kliinisin perustein on kehitetty ns. ABCDE-sääntö, joka on esitetty TAULUKOSSA 2 (Malvey ym. 2007, Friedmann ym. 2009). Sääntöä on käytetty osittain myös atyyppisten melanosyyttiluomien kuvaamiseen. Pääongelmaksi on osoittautunut metodin epäherkkyys, eikä melanoomaa aina voida kliinisesti erottaa atyyppisestä melanosyyttiluomesta (KUVAT 1 ja 2). Epäselvissä tapauksissa potilaan muut melanooman riskitekijät, kuten sukutausta, on hyvä kartoittaa. Atyyppiset melanosyyttiluomet pysyvät yleensä kooltaan ja ulkonäöltään vakaina, ja kasvutendenssi voi viitata melanoomaan (KUVA 3).

TAULUKKO 2. Melanosyyttiluomen arviointi ABCDE-säännöllä.

Asymmetry	Asymmetria luomen muodossa tai pigmentaation värissä yhden tai kahden akselin suhteen
Border	Epätarkkarajaisuus, häilyvä reuna, reunaman punoitus
Color	Epäyhtenäinen pigmentaatio, useita värisävyjä (valkoinen, punainen, vaalean- ja tummanruskea, musta, sininen)
Diameter	Läpimitta yli 6 mm
Evolution	Melanosyyttiluomen kasvu tai muuttuminen



KUVA 2. Pinnallisia melanoomia, joissa on nähtävissä pigmentaation ja muodon epäsymmetria.



KUVA 3. Runsasluomisen potilaan seurannassa kasvanut melanosyyttiluomi vasemmalla ylävatsalla osoittautui histologisesti melanoomaksi (Breslow 0,8 mm). Kuvien aikaväli kolme vuotta. Muut melanosyyttiluomet ovat pysyneet muuttumattomina.

Dermatoskopia (epiluminesenssimikroskopia) on vakiintunut melanosyyttiluomien diagnostiikassa ja kuuluu ihotautilääkärin perusvälineistöön. Menetelmän tärkein etu on melanoomariskin nopea arviointi ilman kirurgista toimenpidettä ja histologisia tutkimuksia (Malvey ym. 2007). Erilaisia pistejärjestelmiä on kehitetty melanooman tunnistamiseksi, ja parhaimmillaan dermatoskopia onkin juuri silmämääräisesti epäselvän melanooman tunnistamisessa ja erottamisessa atyyppis-

tä melanosyyttiluomesta. Dermatoskopian tehokkuudesta ja roolista melanooman varhaisdiagnostiikassa on esitetty ristiriitaisia tuloksia, koska rajatapauksissa menetelmän diagnostinen arvo riippuu usein tutkijan kokemuksesta. Dermatoskooppisen kuvan ja histologisen dysplasian on todettu kuitenkin usein korreloivan (Malvey ym. 2007).

Histologia

Dysplastisen melanosyyttiluomen histologisen diagnostiikan ongelmana on se, että dysplasia voi puuttua kliinisesti atyyppisistä melanosyyttiluomista ja kääntäen kliinisesti hyvänlaatuisesta melanosyyttiluomesta saat- taan löytyä dysplasiaa (Annessi ym. 2001, Elder 2010).

Epiteelikudosten neoplastisissa muutoksissa, esimerkiksi ihon okasolusyövässä, voidaan histologinen dysplasia määrittää asteittain. Melanosytaarisissa proliferaatioissa, kuten melanosyyttiluomissa, dysplasian määrittäminen on monimutkaisempaa, koska fysiologinen kudusrakenne puuttuu ja melanosyyttiluomien solut edustavat normaaliin ihoon kuulumatonta rakenneosaa. Kehitysbiologisesti neuroendokriinisen alkuperänsä takia melanosyyttiluomien biologinen käyttäytyminen on lähempänä neuraalisia kuin epiteliaalisia kudoksia (Roesch ym. 2003).

Dysplastisessa melanosyyttiluomessa on histologisesti todettu muutoksia kudusrakenteessa, melanosyyttien sytologiassa ja dermaalisessa kudoksessa (Barnhill ym. 2010). Dysplasiakriteerien ongelmana on se, että ne

määritettiin jälkeenpäin, melanosyyttiluomien ja melanooman epidemiologisten yhteyksien löytymisen jälkeen (Ackermann 2003, Elder 2010).

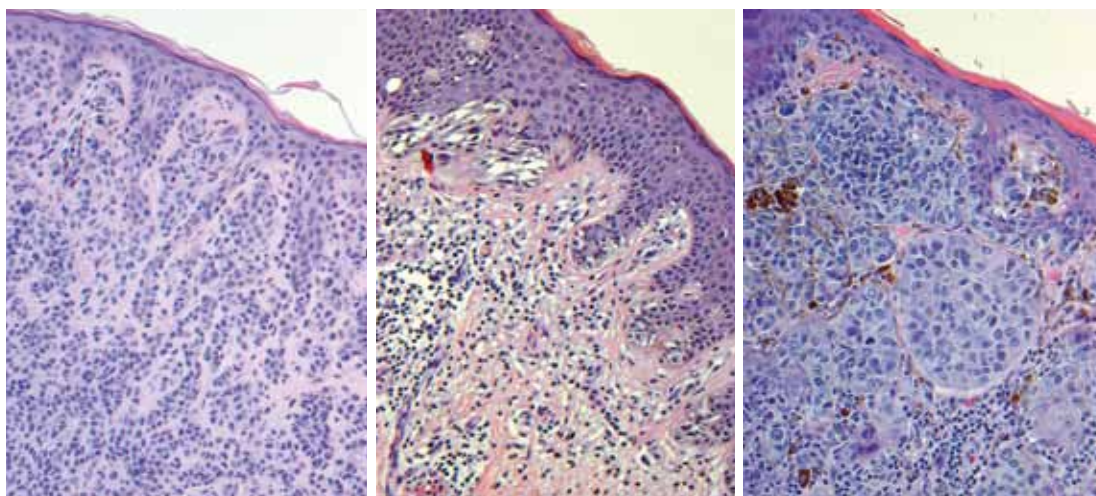
Valitettavasti histologisia dysplasiakriteereitä käytettäessä esiintyy selvää diagnostista epätarkkuutta ja patologiakohtaisia eroja. Tutkimuksissa jopa 80 %:ssa hyvänlaatuisista melanosyyttiluomista on löydetty yksittäisiä tai useita dysplasian piirteitä ja usein kliinisesti atyyppisen melanosyyttiluomen ja histologisten dysplasiakriteereiden välillä ei todettu selvää korrelaatiota (Brochez ym. 2002, Elder 2010). Kirjallisuudessa esitetyt dysplastisen melanosyyttiluomen histologiset kriteerit ovat ristiriitaisia. Kriteereihin lasketaan kudosaikenteen osalta epäsymmetria, epidermisen suprabasaalinen infiltraatio yksittäisillä tai ryhmittyneillä melanosyyttiarisilla soluilla, ylädermisen fibroosi ja lymfocytaarinen dermaalinen infiltraatti. Sytologisesti taas todetaan tumapleomorfiaa, solu- ja tumakoon vaihtelua sekä huonoa koheesiota melanosyyttien välillä (Barnhill ym. 2010) (KUVA 4).

Genetiikka

Geneettisillä ja molekyylibiologisilla tutkimuksilla pyritään löytämään dysplastisista melanosyyttiluomista melanooman esiastei-

den tuntomerkkejä (Hussein ym. 2005). Melanooman genetiikkaa ja molekyylibiologiaa on tutkittu laajalti, ja geneettisiin mutaatioihin perustuvia hoitoja toteutetaan esimerkiksi inhiboimalla RAS-MAPK-signaalipolkua kinaasineestäjillä (Hersey ym. 2009, Keiran ym. 2010). Periytyvän melanooman patogeenisissä mm. kromosomaalisen lokuksen 9p21-alueella sijaitsevan *CDKN*-geenin (cyclin-dependent kinase inhibitor) mutaatiota on pidetty tärkeänä (Bishop ja Gruis 2007) (TAULUKKO 3). Kyseinen geeni, *CDKN2a*, koodaa proteiinia, joka estää proliferaatiota edistäviä syklinistä riippuvaisia kinaaseja (CDK 4/6). Antiproliferatiivisen vaikutuksensa takia se lasketaan kasvunrajoitegeneeihin, ja mutaatio on yhteydessä myös muihin kasvaimiin, esimerkiksi keuhko- ja haimakasvaimiin. Kolmasosalla potilaista, jotka kuuluvat ns. melanoomasukuihin, on geneettinen muutos kyseisessä lokuksessa, kun taas sporadisissa melanoomissa tämä mutaatio todetaan vain noin 8 %:lla potilaista (Hussein ym. 2005).

Melanoomalle altistavien geneettisten mutaatioiden rooli dysplastisissa melanosyyttiluomissa on vielä suurelta osin epäselvä. Autosomissa vallitsevasti periytyvänä pidetylle dysplastiselle luomioireyhtymälle on geneettisillä tutkimuksilla yritetty löytää melanoomaan yhdistäviä tekijöitä. Oireyhtymässä



KUVA 4. Histologisia kuvia hyvänlaatuisesta (vasemmalla) ja dysplastisesta (keskellä) melanosyyttiluomesta sekä melanoomasta (oikealla).

TAULUKKO 3. Keskeiset geneettiset löydökset dysplastisissa melanosyyttiluomissa.

Löydös	Tutkimus
<i>CDKN2a</i> :n mutaatio (9p21)	Bishop ja Gruis 2007
PITSLRE-lokuksen mutaatio (1p36)	Hussein ym. 2003
<i>p53</i> -geeni (9p ja 17p), LOH-analyysi (loss-of-heterozygosity)	Hussein ym. 2005
Mikrosatelliitti-instabiliteetit (MSI)	Birindelli ym. 2000
<i>BRAF</i> -mutaatiot	Loewe ym. 2004

9p21-mutaation on todettu korreloivan pigmenttiluomien kokonaismäärään mutta ei atyyppisten melanosyyttiluomien määrään. Tämä puoltaa hypoteesia, jonka mukaan kokonaismäärä on dysplastisia melanosyyttiluomia tärkeämpi melanooman riskitekijä (Naeyaert ja Brochez 2003). Myös kromosomaalista aluetta 1p36 (PITSLRE-lokus), jossa sijaitsee solusykliä kontrolloiva, proteiinikinaasia p58 koodaava geeni, on melanoomariskin kannalta tutkittu intensiivisesti. Kyseisen lokuksen geneettisiä mutaatioita on löydetty dysplastisista melanosyyttiluomista ja dysplastista luomioireyhtymää potevilta, mutta yhteys melanoomaan on ristiriitainen (Hussein ym. 2003).

Kasvurajoitegeenien ”two-hit”-hypoteesin perusteella neoplasian kehittyminen vaatii kummankin alleelin inaktivoitumista. Kuten melanoomassa myös dysplastisista melanosyyttiluomista on löydetty tällaisia geneettisiä muutoksia. LOH-analyysillä (loss-of-heterozygosity) on todettu alleelin menetyksiä kromosomaalisilla alueilla 9p ja 17p, jotka koodaavat mm. *p53*-suppressorigeeniä (Hussein ym. 2005). Myös UV-säteilyn on osoitettu vaikuttavan dysplastisten melanosyyttiluomien 9p21:n mutaatioihin. DNA:ssa on todettu laajasti mutaatioita, jotka johtuvat siitä, että UV-säteilyn aiheuttamien vaurioiden korjausmekanismit toimivat puutteellisesti (Noz ym. 1996).

Joissakin tutkimuksissa melanosyyttiluomissa on todettu ns. mikrosatelliitti-instabiliteetteja (MSI), joita pidetään geneettisen epävakauden tuntomerkkeinä (Roesch ym. 2003). Tunnetaan esimerkiksi useita ns.

mismatch repair eli MMR-proteiineja, jotka korjaavat tätä epävakautta. Dysplastisista melanosyyttiluomista löydetty mikrosatelliitti-instabiliteetit ovat olleet verrannollisia melanoomista löydettyihin muutoksiin, eikä näitä ole voitu osoittaa hyvänlaatuisista melanosyyttiluomista (Birindelli ym. 2000).

Aikaisemmin melanoomista löydettyjä *BRAF*-mutaatioita on löydetty myös dysplastisista melanosyyttiluomista. *BRAF* kuuluu *Raf*-geeniperheeseen ja koodaa tiettyä sytoplasmista seriinitreoniinikinaasia, joka välittää soluissa RAF-MAP-kinaasin polkua (Raf/mitogen-activated protein pathway) vaikuttaen solujen proliferaatioon ja erilaistumiseen. *BRAF*-mutaatioiden on epäilty stimuloivan myös dysplastisten melanosyyttiluomien kasvua (Loewe ym. 2004).

Dysplastisten melanosyyttiluomien geneettisissä tutkimuksissa on löydetty osittain samanlaisia mutaatioita kuin melanoomasta. Kuitenkaan ei ole löydetty käytännön kliinistä työtä helpottavia geneettisiä tuntomerkkejä, joilla erotettaisiin alkava melanooma dysplastisesta luomesta ja voitaisiin luotettavasti löytää riskipotilaita (Friedman ym. 2009).

Hoito ja ennuste

Suurin osa dysplastisista melanosyyttiluomista ei kehity melanoomaksi, mikä puoltaa seurantalinjaa. Ehkäiseviä luomenpoistoja ei suositella pääosin seuraavista syistä (Tucker 2009, Friedmann ym. 2009): 1) Runsasluomilla potilailla yksittäisen melanosyyttiluomen pahanlaatuistumisriski on erittäin pieni ja suurin osa kliinisesti atyyppisistä melanosyyttiluomista pysyy hyvänlaatuisina. Edeltäkäsini ei ole ennustettavissa, mitkä kehittyvät melanoomaksi. 2) Potilaiden säännöllinen seuranta, tarvittaessa dermatoskopian ja koko vartalon digitaalikuvien avulla sekä potilaan omaseuranta mahdollistavat epäilyttävien melanosyyttiluomien selektiivisen poiston. 3) Suurin osa melanoomista kehittyy melanosyyttiluomista riippumattomina terveeseen ihoon, ja profylaktisista luomenpoistoista huolimatta riskipotilaita joudutaan seuraamaan (KUVA 7).

Potilaiden seurannasta on useissa mais-



KUVA 5. Runsasluomisia potilaita seurannassa. Vasemmanpuoleisen potilaan oikean lapaluun alueelta poistettiin histologisesti dysplastinen melanosyyttiluomi (nuoli).



KUVA 6. Seurannassa kasvanut atyyppinen melanosyyttiluomi oikeassa hartiassa dorsaalialueella osoittautui histologisesti pinnalliseksi melanoomaksi (Breslow 0,5 mm). Kuvien aikaväli viisi vuotta.

sa julkaistu suosituksia, joista suurimmassa osassa on pitäyditty vuotuisiin tarkastuksiin (Garbe ym. 2010). Jos sukuanamneesi on positiivinen taikka melanosyyttiluomien kokonaismäärä on yli 50 tai paikantuminen epätyypillistä (pakara-alue, kämmenet ja jalkapohjat, takaraivo), seurantaa voidaan tihentää. Hiuspohjan atyyppisten melanosyyttiluomien seuranta on vaikeaa, ja tällöin ehkäisevä kirurginen poisto saattaa olla suositeltavaa. Seurannassa muuttuvat atyyppiset melanosyyttiluomet poistetaan pienillä, noin kahden millimetrin marginaaleilla, ja mikäli melanosyyttiluomi osoittautuu histologisesti dysplastiseksi, suoritetaan uusintaeksisio 3–5 millimetrin marginaaleilla (**KUVAT 3 ja 6**). Viiden millimetrin marginaaleja suositellaan siitä syystä, että histologisesti dysplastista melanosyyttiluomea ei aina voida erottaa pinnallisesta melanoomasta. Koska melanoomalle diagnostiset histologiset muutokset saattavat sijaita vain tietyssä osassa ihokasvainta, ei kliinisesti atyyppisistä melanosyyttiluomista suositella tehtäväksi osapoistoja, esimerkiksi stanssi-biopsiaa tai ns. shave-biopsiaa. **TAULUKOSSA 4** on esitetty keskeiset asiat runsasluomisten potilaiden seurannassa.

Omat potilaat

HYKS:n ihotautien poliklinikassa käy vuodessa noin 100 runsasluomista potilasta seurannassa (**KUVA 5**). Useimmiten on kyse suuren melanoomariskin potilaista, joista suurin osa on jo sairastanut melanooman. Potilaita seurataan kerran vuodessa ihotautilääkärin kliinisellä tutkimuksella, epäilyttävien me-

YDINASIAT

- ▶ Dysplastista melanosyyttiluomea ei aina voi erottaa melanoomasta klinisen kuvan, dermatoskopian tai edes molekyylibiologisten tai geneettisten tutkimusten perusteella.
- ▶ On tärkeää motivoida riskipotilasta omaseurantaan ja tutkia myös hänen sukulaisensa.
- ▶ Melanoomariski on suurentunut potilailla, joilla on positiivinen sukutausta, melanosyyttiluomien kokonaismäärä on suuri ja joilta löytyy atyyppisiä melanosyyttiluomia. Melanooma kehittyy kuitenkin suurimmalle osalle potilaista terveeseen ihoon.
- ▶ Suuren melanoomariskin potilaiden seuranta kannattaa.

lanosyyttiluomien dermatoskopiolla ja koko vartalon digitaalikuilla. Potilaille annetaan digitaalikuvat myös mukaan, ja heidät ohjeistetaan ihon omatoimiseen tutkimiseen kerran kuukaudessa. Useassa tutkimuksessa potilaiden omatoimisen ihon tutkimisen ja koko vartalon digitaalikuviin käytön on todettu johtavan melanooman varhaisempaan diagnoosiin (Garbe ym. 2010).

Vuoden 2009 seurannassa kävi 93 potilasta. Kumulatiivinen seuranta-aika oli 3 486 kuukautta ja potilaita oli seurattu keskimäärin 37,6 kuukautta. Laskennallisesti potilaiden kumulatiivisessa seurannassa löytyi 7,68 melanoomaa vuodessa, mikä osoittaa seurannan tarpeellisuuden ja tehokkuuden. Seurannassa löytyneet melanoomat olivat pinnallisia ja siten hyväennusteisia, jos ne poistetaan nopeasti (**KUVAT 3, 6 ja 7**). Melanooman tärkein hoito on varhainen kirurginen poisto. Vartijaimusolmuketutkimusta ei pinnal-



KUVA 7. Koko vartalon digitaalikuvia vertailtaessa todettiin aikaisemmin terveelle iholle kasvanut pigmentoitunut läiskä, joka osoittautui histologisesti melanoomaksi (Breslow 0,4 mm). Kuvien aikaväli kaksi vuotta.

TAULUKKO 4. Keskeiset asiat runsasluomisten potilaiden seurannassa.

Alttiustekijät
Runsasluomisuus, kliinisesti atyyppiset tai histologisesti dysplastiset melanosyyttiluomet tai todettu melanooma potilaalla tai suvussa
Kliininen tutkimus
Koko ihon tutkiminen, mukaan luettuina hiuspohja ja auringolta suojatut alueet
Kirurginen poisto
Atyyppinen melanosyyttiluomi kasvanut tai muuttunut, uuden pigmentoituneen ihomuutoksen ilmaantuminen riskipotilaalle, muu poikkeava melanosyyttiluomi
Ehkäisy
Auringolta suojautuminen, auringonsuojavoiteiden käyttö, riski-potilaiden lähisukulaisten tutkiminen, potilaan informointi ja omaseurantaan motivointi
Diagnostiset mahdollisuudet
Koko vartalon digitaalikuvat, digitaalikuvat atyyppisistä melanosyyttiluomista, dermatoskopia

lisissä alle 1 mm:n paksuisissa melanoomissa yleensä tarvita (Garbe ym. 2010).

Lopuksi

Hypoteesit dysplastisesta melanosyyttiluomesta olivat aikoinaan innovatiivisia ja käynnistivät tähän päivään asti jatkuneen keskustelun melanooman riskitekijöistä. Progressiohypoteesilla yritettiin löytää epidemiologisia ja melanosyyttiluomien histologiaa yhdistäviä tekijöitä.

Nykyään asiat näyttävät monimutkaisemmilta. Jäykkä, skeemamainen luokittelu ei vastaa melanosytaaristen ihomuutosten biologiaa, kliinistä käyttäytymistä tai histologista kuvaa. Melanosytaaristen muutosten kirjossa, jonka ääripäitä edustavat hyvänlaatuinen melanosyyttiluomi ja invasiivinen melanooma, ei voida vetää selvää rajaa. Kliiniseen diagnostiikkaan soveltuva molekyylibiologista markkeria ei vielä ole käytössä. Sellaiselle olisi suuri tarve.

Dysplastisten melanosyyttiluomien kliininen tärkeys liittyy epidemiologiseen melanooma-assosiaatioon, ja nämä luomet muodostavat nykykäsityksen mukaan muista altistavista tekijöistä riippumattoman melanoomariskin.

HYKS:n iho- ja allergiasairaalan vuoden 2009 potilasaineistossa runsasluomisten potilaiden seuranta osoittautui tehokkaaksi. Koska melanooma on yleistymässä ja levinneen taudin hoitomahdollisuudet puuttuvat, korostuu riskipotilaiden löytäminen sekä melanooman varhaisen diagnosoinnin ja kirurgisen poiston tärkeys. ■

* * *

Kiitämme dermatopatologi, tohtori Leila Jeskasta histologisia seikkoja koskevista arvokkaista neuvoista ja histologisista kuvista.

ALEXANDER SALAVA, LL, erikoistuva lääkäri
ANNAMARI RANKI, professori, ylilääkäri
OLLI SAKSELA, dosentti, osastonylilääkäri
HYKS:n iho- ja allergiasairaala
PL 160, 00029 HUS

Summary

Dysplastic melanocytic nevus

The dysplastic melanocytic nevus remains an issue of controversy despite extensive investigations. On clinical grounds the term atypical melanocytic nevus should be used, while dysplastic melanocytic nevus describes histological characteristics. The association with melanoma is complex. With the clinical picture, dermatoscopy and molecular biological or genetic examinations one can often not distinguish a histological dysplastic nevus from a melanoma. In patients with large amounts of melanocytic nevi it is important to assess the total melanoma risk, the need for patient surveillance and motivate the patient for self-examination. In high-risk patients the amount of benign melanocytic nevi is increased and many clinically atypical and microscopically dysplastic nevi can be found. The relatives of these patients should also be examined. Because of the rising incidence of melanoma and the lack of therapeutic options in disseminated disease, the surveillance of high risk patients, the early detection of melanoma and excision play a key role in patient management.

KIRJALLISUUTTA

- Ackerman AB. Dysplastic nevus" syndrome: does a survey make it real? *J Am Acad Dermatol* 2003;48:461–3.
- Annessi G, Cattaruzza MS, Abeni D, ym. Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:77–85.
- Barnhill RL, Cerroni L, Cook M, ym. State of the art, nomenclature, and points of consensus and con-troversy concerning benign melanocytic lesions: outcome of an international workshop. *Adv Anat Pathol* 2010;17:73–90.
- Bataille V, Grulich A, Sasieni P, ym. The association between nevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer* 1998;77:505–10.
- Birindelli S, Tagni G, Bartoli C, ym. Detection of microsatellite alterations in the spectrum of melano-cytic nevi in patients with or without individual or family history of melanoma. *Int J Cancer* 2000;86:255–26.
- Bishop JA, Gruis NA. Genetics: what advice for patients who present with a family history of melanoma? *Semin Oncol* 2007;34:452–9.
- Brochez J, Verhaeghe E, Grosshans E, ym. Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol* 2002;196:459–66.
- Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome". *Arch Dermatol* 1978; 114:732–8.
- Elder DE. Dysplastic naevi: an update. *Histopathology* 2010;56:112–20.
- Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER. The "dysplastic" nevus. *Clin Dermatol* 2009;27:103–15.
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, ym. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010;46:270–83.
- Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, ym. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990;66:387–95.
- Hersey P, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, ym. Small molecules and targeted therapies in distant metastatic disease. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 6:vi35–40.
- Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:459–68.
- Hussein MR, Roggero E, Tuthill RJ. Identification of novel deletion loci at 1p36 and 9p22-21 in melanocytic dysplastic nevi and cutaneous malignant melanomas. *Arch Dermatol* 2003;139:816–7.
- Hussein MR. Melanocytic dysplastic naevi occupy the middle ground between benign melanocytic naevi and cutaneous malignant melanomas: emerging clues. *J Clin Pathol* 2005;58:453–6.
- Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:260–76.
- Keiran S, Smalley M. Understanding Melanoma signalling networks as the basis for molecular targeted therapy. *J Invest Dermatol* 2010;130,28–37.
- Lapatto O, Kariniemi AL, Asko-Selja-vaara S. Onko suomalaisilla melanoomapotilailla dysplastisia luomia? *Duodecim* 1992;108:1054.
- Loewe R, Kittler H, Fischer G, Faé I, Wolff K, Petzelbauer P. BRAF kinase gene V599E mutation in growing melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 2004;123:733–6.
- MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 6:vi1–7.
- Malvey J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP. International Dermoscopy Society Board members: dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:84–95.
- Naeyaert JM, Brochez L. Dysplastic naevi. *N Engl J Med* 2003;349:2233–40.
- Noz KC, Bauwens M, van Buul PP, ym. Comet assay demonstrates a higher ultraviolet B sensitivity to DNA damage in dysplastic nevus cells than in common melanocytic nevus cells and foreskin melanocytes. *J Invest Dermatol* 1996;106:1198–202.
- Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Melanocytic lesions. *Kirjassa: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, toim. Braun Falco's Dermatology. 3. painos. Berliini: Springer* 2008, s. 1511.
- Roesch A, Landthaler M, Vogt T. Dysplastischer melanozytärer Nävus. *Hautarzt* 2003;54:871–85.
- Snellman E, Koulou L, Rantanen T. Luomet, aurinko ja melanoomariski. *Duodecim* 2002;118:359–66.
- Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, ym. A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families. *Cancer* 2002; 94:3192–209.
- Tucker MA. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:383–95.
- Vuola J, Pakkanen M. Luomen poiston aiheet, käypä hoito. *Duodecim* 1993; 109:2247–54.

SIDONNAISUUDET

ALEXANDER SALAVA: Ei sidonnaisuuksia

ANNAMARI RANKI: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

OLLI SAKSELA: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista